

This Page Is Inserted by IFW Operations  
and is not a part of the Official Record

## **BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning documents *will not* correct images,  
please do not report the images to the  
Image Problem Mailbox.**



BN

② BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND  
  
DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

② Offenlegungsschrift  
② DE 197 26 627 A 1

② Int. Cl. 5:  
**C 07 D 319/06**  
C 07 D 417/06  
C 07 D 493/04  
C 07 C 59/215  
C 07 C 317/46  
C 07 F 7/08  
C 07 C 49/255  
// (C07D 417/06,  
303;12,277;24)A01N  
43/90,A61K 31/425,  
C07C 69/712,43/23,  
47/277,49/225

DE 197 26 627 A 1

② Anmelder:  
Schering AG, 13363 Berlin, DE

② Erfinder:  
Mulzer, Johann, Prof. Dr., Wien, AT; Mantoudidis,  
Andreas, Dipl.-Chem., ZZ

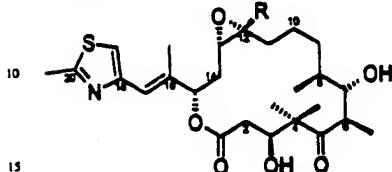
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingesetzten Unterlagen entnommen

- ② Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon  
② Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilon A, Epothilon B oder deren Derivaten.

DE 197 26 627 A 1

Beachy Jane

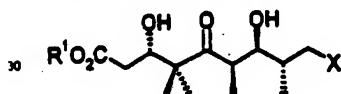
Die Erfindung betrifft den in den Patentansprüchen gekennzeichneten Gegenstand, daß heißt Zwischenprodukte, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung zur Herstellung von Epothilox A, Epothilox B oder deren Derivaten. Es ist bekannt, daß die Naturstoffe Epothilox A ( $R = H$ ) und Epothilox B ( $R = Methyl$ )



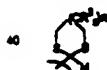
R = H, CB,

- fungizid und cytotoxisch wirken (DE 41 38 042 C2). Nach Hinweisen für eine *in vitro* Aktivität gegen Brust- und Dermatumerkrankungen erscheint diese Verbindungsgruppe in besonderem Maße interessant für die Entwicklung eines Arzneimittels. Verschiedene Arbeitsgruppen beschäftigen sich daher mit der Synthese dieser makrocyclischen Verbindungen. Jede Arbeitsgruppe geht von anderen Bruchstücken des Makrocyclus aus, um die gewünschten Naturstoffe zu synthetisieren. Es besteht daher die Aufgabe, geeignete Bruchstücke vor allem diastereomerenrein bereitzustellen, aus denen sich Epithilien A und Epithilien B und deren Derivate herstellen lassen.

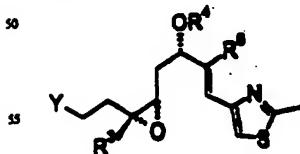
Es wurde nun erkannt, daß die Zwischenstufen der allgemeinen Formeln I



35 worin R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder ein gegebenenfalls subsituiertes Benzyrest und  
X OH, Halogen, -SO<sub>3</sub>Pb, -SO<sub>3</sub>B oder



mit  
 R<sup>1</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,  
 R<sup>2</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Perforsäkyl und  
 n in der Bedeutung von 0 oder 1 bedeuten,  
 und II



60 worin  
 Y OH, Brom, Iod  
 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder Methyl,  
 R<sup>2</sup> eine beliebige chlorierungsgefährdige Schutzgruppe und  
 R<sup>3</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder können,  
 65 geeignet sind für die Synthese von Epochitin A und Epochitin B und deren Derivaten.  
 Die Estergruppen R<sup>1</sup> können belädt gewählt werden. Sparsame, unter milden Reaktionsbedingungen entfernbare  
 Ester wie zum Beispiel der tert.Butylesther sind bevorzugt.

DE 197 26 627 A 1

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet geradkettige oder verzweigte Alkyreste wie zum Beispiel Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

Als substituierter Benzylrest R<sup>1</sup> kommen z. B. p-Methoxybenzyl, 2,4-Dimethoxybenzyl in Frage.

Halogen bedeutet Fluor, Chlor, Brom Jod, wobei Brom und Jod bevorzugt sind.

Der Phenylring des Phenylsulfonrestes in der Bedeutung von X kann gegebenenfalls beliebige Substituenten tragen zum Beispiel CH<sub>3</sub>, CF<sub>3</sub>.

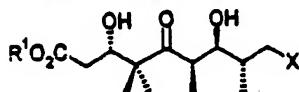
Unter C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Perfluoralkyl sind geradkettige oder verzweigte vollständig fluorierte Alkyreste wie zum Beispiel CF<sub>3</sub>, C<sub>2</sub>F<sub>5</sub>, C<sub>3</sub>F<sub>7</sub>, C<sub>4</sub>F<sub>9</sub> zu verstehen.

Unter einer beliebigen chelatisierungsfähigen Schutzgruppe R<sup>4</sup> und R<sup>7</sup> sind zum Beispiel p-Methoxybenzyl, Trimethylsilyl, Tri-isopropylsilyl (TIPS) oder andere Silylether, sowie Benzyl, Tetrahydropyranyl, Methoxymethyl, SEM, Benzoyl, Acetyl zu verstehen. Besitzen zwei nebeneinanderstehende Alkoholfunktionen den Rest R<sup>7</sup> als Schutzgruppe, so kann dieser auch eine p-Methoxyphenylmethengruppe sein, die an beide Sauerstoffatome gleichzeitig gebunden ist.

C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl bedeutet Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, Sekundärbutyl, Tertiärbutyl.

Die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, und R<sup>10</sup> können gleich oder verschieden sein und C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder Phenyl bedeuten.

Die Zwischenstufe der allgemeinen Formel I



kann diastereomerfrei hergestellt werden.

In Schema I ist die Herstellung beispielhaft für R<sup>1</sup> = Wasserstoff und X = OH dargestellt, wobei die Alkoholfunktionen des Endproduktes noch Schutzgruppen tragen, die nach bekannten Methoden abspaltbar sind.

3

10

15

20

25

30

35

40

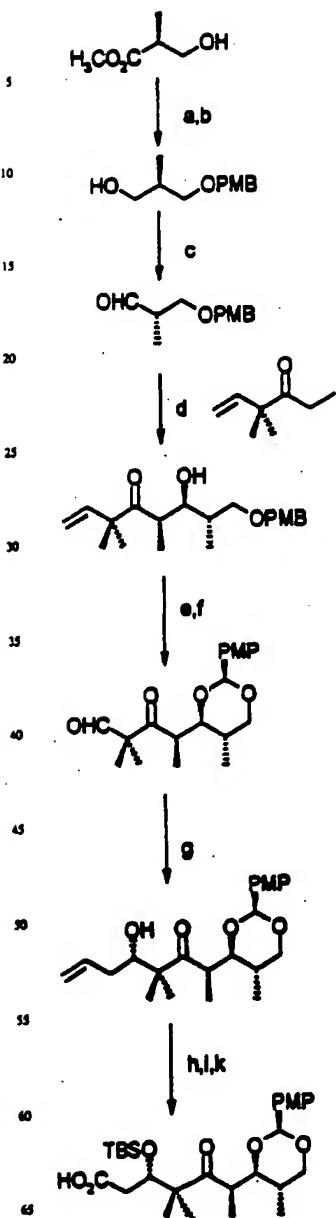
45

50

55

60

65



Die Herstellung der Verbindung der Formel I beginnt mit der Reduktion von Methyl-3-hydroxy-(2S)-methylpropo-

ist, das nach Schützen der Hydroxygruppe (a) mit p-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidaz(PMBTCAI) mit Diisopropylaluminiumhydrid (b) zum Alkohol umgesetzt wird. Swern-Oxidation (c) führt zum Aldehyd, der ohne Reinigung weiter umgesetzt wird. Unter den üblichen Bedingungen wird von 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on bei -90°C innerhalb von 30 min. mit Lithiumdiisopropylamid (d) das Lithiumenolat erzeugt, zu dem der ungesättigte Aldehyd in Tetrahydrofuran langsam zugesetzt wird. Die Syn-Alkohol-Produkte entstehen als Diastereomergemisch in einem Verhältnis von 79 : 21 und können aufgetrennt werden. Das eingesetzte Keton, 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on, wird leicht durch Reaktion der aus Propylchlorid mit Magnesium erhaltenen Grignardverbindung mit Propionylchlorid erhalten. Die sekundäre Alkoholfunktion des Syn-Alkohol-Hauptproduktes wird als Benzylidenacetat (e) geschützt. Dieses wird unter Zugabe von aktiviertem Molekularsieb und Dichlordinosobenzoquinon unter wasserfreien Bedingungen erhalten. Ozonolyse (f) der terminalen Vinylgruppe setzt den Aldehyd frei, der einer Allylborierung unterworfen wird, bei der nach oxidative Aufarbeitung mit 5 Äquivalenten Natriumborhydrid (g) ein Diastereomerengemisch der beiden Alkohole im Verhältnis von 81 : 19 erhalten werden. Nach Diastereomerentrennung mit HPLC wird die Hydroxygruppe als Tertiärbutyldimethylsilylether durch Umsetzung mit Tertiärbutyldimethylsilyltrifluor, 2,6-Luidin bei 0°C in Methylenchlorid geschützt (h). Ozonolyse der Doppelbindung bei -78°C unter Aufwärmen auf Raumtemperatur in Methylenchlorid/Methanol 20 : 1 und Aufarbeitung mit Triphenylphosphin (i) und Pinack-Oxidation des Aldehyds mit Natriumchlorit, Natriumhydrogenphosphat, 2,3-dimethyl-but-2-en in 3 Stunden in Tertiärbutanol/Wasser-Gemisch (k) führt zur Carbonylkarte. Es wird die Zwischenstufe der Formel I erhalten, worin zwei Hydroxygruppen als cyclisches Acetal und die b-Hydroxygruppe als tert-Butyldimethylsilylether geschützt sind. Beide Schutzgruppen lassen sich bei Bedarf auf literarbekannter Weise entfernen.

Die nachfolgenden Beispiele dienen der näheren Erläuterung der Erfindungsgegenstände, ohne ihn auf diese beschränken zu wollen.

#### Präparative Methoden

All die Umsetzungen metallorganischer Reagenzien und alle Reaktionen in absolutem Lösungsmittel werden unter Luft- und Feuchtigkeitsausschluß durchgeführt. Die verwendeten Glassapparaturen werden vor Versuchsbeginn mehrmals im Ölumpenvakuum ausgeheizt und mit getrocknetem Argon der Firma Linde befüllt. Wenn nicht anders angegeben, werden sämtliche Reaktionsmischungen magnetisch gerührt.

Methylenchlorid wird über eine basische Aluminiumoxidstufe der Aktivitätsstufe I (Woben) getrocknet. Diethylether wird nach Vortrocknung auf einer basischen Aluminiumoxidstufe über eine 8 : 1 Natrium/Kalium-Legierung reduziert bis zur stabilen Blaufärbung des Benzophenon-Indikators und vor der Verwendung frisch abdestilliert. Das Tetrahydrofuran (THF) wird über KOH vorgetrocknet, über eine mit basischem Aluminiumoxid beschichtete Säule filtriert und abschließend über Kalium mit Triphenylmethan als Indikator destilliert.

Der Essigsäureethylester (EE) wird nach Vortrocknung über Calciumchlorid ebenso wie Hexan (Hex) vor der Verwendung zur Säulenchromatographie am Rotationsverdampfer abdestilliert.

#### Chromatographische Verfahren

Sämtliche Reaktionen werden durch Dünnschichtchromatographie (DC) auf Kieselgel-60-Alufolien mit UV-Indikator F<sub>254</sub> der Firma Merck verfolgt. Als Laufmittel werden zumeist Lösungsmischungen aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) verwendet. Zum Sichtbarmachen nicht UV-aktiver Substanzen bewährt sich meist Anisaldehyd/Eisessig/Schweifelsäure (1 : 100 : 1) als Standard-Tschuchreaktanz.

Die präparative Säulenchromatographie wird an Kieselgel-60 der Firma Merck (0,04–0,063 mm, 230–400 mesh) durchgeführt, wobei als Eluens Lösungsmischungen aus Hexan (Hex) und Essigsäureethylester (EE) bzw. Diisopropylether dienen.

Im analytischen, wie auch im präparativen Maßstab werden die hochdruckflüssigkeitssäulenchromatographischen Trennungen (HPLC) auf Modellsystemen der Firma Krämer (Pumpe 64, UV- und RI-Detektoren, Säulen und Schreiber), Waters/Millipore (Injektionssystem U6K9) und Milco-Roy (Integrator CI-10) durchgeführt. Für die analytische HPLC wird meist eine Krasner-Säule (4 · 250 mm) mit 5 µm Nucleosil und für die präparative HPLC eine Säule (16 · 250 mm, 32 · 250 mm bzw. 64 · 300 mm) mit 7 µm oder 5 µm Nucleosil 50 verwendet.

#### Färbereagente

Färbereagens I (F I): 1 g Cer(IV)sulfat in 10 mL konz. Schwefelsäure und 90 mL Wasser liefert mit den meisten reduzierbaren Verbindungen intensiv blaue Farbreaktion beim Trocknen.

Färbereagens II (F II): Eine 10%ige ethanolische Lösung von Molybdatophosphorsäure stellt ein weiteres Tschuchreaktanz zum Nachweis ungesättiger und reduzierbarer Verbindungen dar. Im Unterschied zum Färbereagens I zeigt das Molybdat-Färbereagens, speziell auf einige Funktionalitäten ansprechend, ein breiteres Farbspektrum bei praktisch gleicher Zuverlässigkeit.

Färbereagens III (F III): 1 mL Anisaldehyd in 100 mL Ethanol und 2 mL konz. Schwefelsäure stellt ein äußerst empfindliches Färbereagens dar, das zudem auch das wohl breiteste Farbspektrum zeigt.

Färbereagens IV (F IV): Das Vanillin-Tschuchbedarfsreaktanz ist ähnlich empfindlich, wie das Anisaldehyd-Färbereagens und zeigt wie dieses ein nahezu breites Farbspektrum.

Färbereagens V (F V): 1 g 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 25 mL Ethanol, 8 mL Wasser und 5 mL konz. Schwefelsäure stellt ein hervorragendes, selektiv schwarz ohne Erwärmung auf Aldehyde und etwas langsamer auf Ketone ansprechendes Tschuchreaktanz dar.

Färbereagens VI (F VI): Eine 0,5%ige wässrige Lösung von Kaliumpermanganat zeigt durch Erhöhung oxidierbare Gruppen an, wobei ungesättigte, nicht aromatische Strukturmerkmale spontan ohne Erwärmung reagieren.

## Spektroskopische Verfahren und allgemeine Analytik

## NMR-Spektroskopie

5 Die  $^1\text{H}$ -NMR-Spektren werden mit einem AC 250, AM 270 oder AMX 500 Spektrometer der Firma Bruker mit den Substanzen als Lösung in deuteriertem Lösungsmittel und Tetramethylsilan als internem Standard aufgenommen. Die Auswertung der Spektren erfolgt nach den Regeln erster Ordnung. Ist eine auftretende Signalmultipizität damit nicht zu erklären, erfolgt die Angabe des beobachteten Linienzusatzes. Zur Bestimmung der Stereochemie wird die NOE-Spektroskopie (Nuclear Overhauser Effect) verwendet.

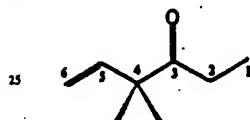
10 Zur Charakterisierung der Signale werden folgende Abkürzungen verwendet: s (Singulett), d (Doppel-dublett), ddd (6-Liniensystem bei zwei gleichen Kopplungskonstanten bzw. ein 8-Liniensystem bei drei verschiedenen Kopplungskonstanten), t (Triplet), q (Quartett), quint (Quintett), sext (Sextett), sept (Septett), m (Multiplikt), mc (zentriertes Multiplett), br (breit) und v (verdecktes Signal).

15 Die  $^{13}\text{C}$ -NMR-Spektren werden mit einem AC 250 der Firma Bruker mit  $\text{CDCl}_3$ -Signal bei 77.0 ppm als internem Standard vermessen, wobei die Protonenresonanzen breitbandentkoppelt werden.

## Herstellungsvorschrift 1

## Darstellung von 4,4-Dimethyl-hex-5-en-3-on

20



30 Keton  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$   
 $M_r = 126.19 \text{ g/mol}$   
 C 76.1% H 11.2% O 12.7%

35 In einem Dreihalsrundkolben mit Innenthermometer und Teflon-Seydel-Weiterleitung werden 17 g Magnesiumspäne in 100 mL abs. THF vorgelegt. Die Oberfläche des Mg wird durch einige Kristallchen Iod aktiviert und noch einige Tropfen Chloro-3-Methyl-But-2-en bei Raumtemperatur zugegeben.

Nach 10 min wird die Lösung auf -15°C abgekühlt und 27 mL 1-Chlor-3-methylbut-2-en (239 mmol) in 100 mL abs. THF über einen Zeitraum von etwa 4 h zugetroff.

Die Reaktion wird auf Raumtemperatur erwärmt gelassen und 30 min nachgerüttet. Die fertige Grignard-Lsg. wird vom Magnesium abdekantert in einem Tropftrichter des zweiten Reaktionsgefäßes durch Argonüberdruck transferiert. Nun wird die Grignard-Lösung zu 41.7 mL (476 mmol) Propenalurechlorid in 100 mL abs. THF bei -78°C über 2 h zugetroff. Diese wird Lösung auf Raumtemperatur erwärmt gelassen, 1 h nachgerüttet und schließlich auf 500 mL Eiswasser gegossen.

Die Phasen werden getrennt, die wässrige noch zweimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigten organischen Phasen mit 600 mL 2M NaOH und 300 mL Brine gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet.

Nach Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wird das verbleibende Rohprodukt über eine Vigreux-Kolonne im Wasserstrahlvakuum bei ca. 35°C destilliert (Lit.: 73°C bei 40 Torr). Es wurden 22.45 g (74.6%) sauberes Produkt, als klare Lösung, erhalten.

40  $^1\text{H-NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) für das Keton: δ in ppm = 1.01 (t, J = 7.5 Hz, 3H, H-1); 1.23 (s, 6H, H-3); 2.49 (q, J = 14.5, 7.25 Hz, 2H, H-2); 5.10 (dd, J = 3.2, 0.8 Hz, 1H, H-5); 5.16 (dd, J = 3.1, 0.8 Hz, 1H, H-3); 5.93 (dd, J = 17.5, 10.6 Hz, 1H, H-4).

45  $^{13}\text{C-NMR}$  (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ in ppm = 8.0; 23.4; 30.4; 50.5; 113.8; 142.6; 213.5.

IR (KBr-Pilz): ν in  $\text{cm}^{-1}$  = 3087 m; 2976 vs; 2958 s; 2879 m; 1840 w; 1712 vs; 1634 m; 1463 m; 1414 m; 1378 m; 1363 m; 1343 m; 1204 w; 1173 w; 1100 s; 1048 w; 1021 m; 1002 m; 972 m; 919 s; 823 s; 806 w; 681 m.

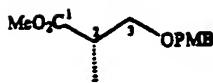
60 MS (EI, 70 eV, 40°C): m/z = 127 [M+H]<sup>+</sup>; 126 [M<sup>+</sup>]; 90; 73; 70; 69; 66; 57.

45  $\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}$ : ( $M_r = 126 \text{ g} \cdot \text{mol}^{-1}$ )

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 1

Darstellung von (+)-(2S)-[3-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl] propanäure-methylester



R2-PMB C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub>

M= 238.28 g/mol

C 65.5% H 7.6% O 26.9%

Zu 0.4 g (10 mmol; 60%ige Form) Natriumhydrid in 50 mL abs. Diethylether werden bei Raumtemperatur unter Argon langsam 13.1 g (100 mmol) para-Methoxybenzylalkohol in 30 mL abs. Diethylether gelöst, zugegeben und noch 30 min bei Raumtemperatur gerührt, wobei sich die Lösung gelblich einfärbt.

Die Reaktionslösung wird auf ca. -3°C abgekühlt und dann langsam mit 10.13 mL (100 mmol) Trichloracetonitril versetzt und über 4 h auf Raumtemperatur erwärmt gelassen, wobei sich die Lösung trüb orange-bräun verfärbt. Die rote Lösung wird an Rotationsverdampfer konzentriert, mit 100 mL einer Hex/MsOH-Lsg. (98 : 2) versetzt und die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Cellit beschickte Fine C3-Prüfs filtriert. Die Salze werden noch dreimal mit ca. 50 mL der Hex/MsOH-Lsg. nachgewaschen und eingetrocknet.

Zu einer Lösung des Rohimidans in 100 mL abs. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> werden 6.66 g (56.38 mmol) (S)-Racemicäuremethylester zugegeben und auf ca. -5°C abgekühlt. Bei dieser Temperatur werden unter kräftigem Röhren 5 Tropfen Triethylmethansulfonat (kat. Menge) vorsichtig zugetroppelt, wobei sofort Trichloracetimidatsele zuzaufen beginnen.

Die Lösung wird über Nacht anfassen gelassen, die ausgefallenen Salze über eine Kieselgel/Cellit beschickte Fine C3-Prüfs filtriert, die Salze noch mit 100 mL einer CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/Hex-Lsg. (2 : 1) nachgewaschen und eingetrocknet.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/EE-Kieselgelsäule wurden 12.64 g (94.2%) nur sehr leicht verunreinigtes Produkt erhalten.

R<sub>f</sub>-Wert (Hex/EE = 3 : 1) = 0.56

F II (rotviolett);

F III (grün)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R2-PMB: δ in ppm = 1.16 (d, J = 7.1 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 2.77 (eq, J = 7.1, 7.1 Hz, 1H, 2-H); 3.45 (dd, J = 9.2, 5.9 Hz, 1H, 3-H); 3.63 (dd, J = 9.2, 7.3 Hz, 1H, 3-Hb); 3.69 (s, 1H, -CO<sub>2</sub>CH<sub>3</sub>); 3.80 (s, 3H, Ar-OCH<sub>3</sub>); 4.45 (s, 2H, -CH<sub>2</sub>-Ar); 6.87 (dt, J = 8.7, 2.4 Hz, 2H, Ar-H); 7.24 (dt, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H, Ar-H).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm = 13.9; 40.0; 51.6; 55.1; 71.3; 72.6; 113.6; 129.1; 130.1; 159.0; 175.2.

IR(KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> = 2951 m; 2906 m; 2860 m; 2838 m; 1738 vs; 1612 s; 1586 w; 1513 vs; 1462 m; 1436 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs; 1200 s; 1175 s; 1090 s; 1035 s; 996 w; 828 m; 759 w.

M3 (EL, eV, 200°C): m/e = 238 [M<sup>+</sup>]; 137; 121; 109; 89; 87; 78; 77; 63; 59.

Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = + 8.4 (c = 1.49; CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>13</sub>H<sub>18</sub>O<sub>4</sub> (M = 238.28 g · mol<sup>-1</sup>) EA:

ber.: C: 65.53% H: 7.61%

gef.: C: 65.26% H: 7.48%

# DE 197 26 627 A 1

## Beispiel 2

Darstellung von (+)-(2R)-{3-[{(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl}propanol



10      R3-PMB    C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
M= 210.27 g/mol  
C 68.3% H 8.6% O 22.8%

15      In 1 L abs. THF werden 12.64 g (53.08 mmol) R2-PMB bei -20°C vorgelegt. Nun werden langsam 132.7 mL (159.2 mmol) einer 1.2 M DIBAH in Toluol-Lag. über einem Tropftrichter zugegeben, 1 h bei -20°C nachgeführt, auf Raumtemperatur erwärmt gelassen und bis zum vollständigen Umsatz weitergeführt.

Zum Reaktionsabbruch werden 18 mL MeOH bei ca. -10°C sehr vorsichtig, langsam zugegeben. Um die Al-O-Bindung aufzubrechen werden anschließend 55 mL ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lag. ebenfalls sehr vorsichtig zugetropft und die Lösung unter Rücken mit dem KPG-Rührer über Nacht aufgetaut gelassen.

20      In aller Regel erhält man bei dieser Aufarbeitung sehr gut filtrierbare, kristalline Aluminiumsalze. Nach Filtration und Entfernung des Solvens am Rotationsverdampfer wurden 8.44 g Rohprodukt erhalten. Das schon recht saubere Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/Et<sub>2</sub>O-Kieselgelektrolyse chromatographiert. Es wurden schließlich 7 g Reimpunkt (91.4%) erhalten.

25      R<sub>f</sub>-Wert (Hex/Et<sub>2</sub>O 3 : 1) = 0.23  
F II (rotvioletten);  
F III (grau)

30      <sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R3-PMB: δ in ppm =  
0.87 (d, J = 7.0 Hz, 3H, H-4); 2.04 (mc, 1H, H-3); 2.72 (br, 1H, H-1); 3.39 (dd, J = 8.1, 8.0 Hz, 1H, H-5); 3.51 (dd, J = 4.8, 4.7 Hz, 1H, H-3); 3.58 (mc, 2H, H-2); 3.80 (s, 3H, H-9); 4.44 (s, 2H, H-6); 6.88 (d(1), J = 8.7, (2.0) Hz, 2H, H-8); 7.24 (d(1), J = 8.7, (1.9) Hz, 2H, H-7).

35      <sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ in ppm =  
13.4; 35.4; 53.1; 67.5; 72.9; 74.8; 113.7; 129.1; 130.0; 159.1.

40      IR(KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> =  
3425 br; 2957 s; 2908 s; 2872 s; 2060 w; 1884 w; 1721 w; 1613 s; 1586 m; 1513 vs; 1464 m; 1363 m; 1302 m; 1248 vs;  
1174 m; 1090 s; 1036 vs; 820 s; 757 w.

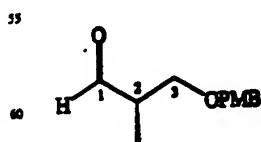
45      MS (EI, 70 eV, 40°C): m/e =  
210 [M<sup>+</sup>]; 137; 121; 109; 89; 78; 77; 55; 52; 51.

50      Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>25</sup> = +16.6 (c = 1.16; CHCl<sub>3</sub>)

C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>; (M = 210.14g · mol<sup>-1</sup>) EA:  
ber.: C: 68.33% H: 8.64%;  
gef.: C: 68.27% H: 8.45%.

## Beispiel 3

Darstellung von (+)-(2S)-{3-[{(4-methoxyphenyl)methoxy]-2-methyl}propanol



60      R4-PMB    C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>O<sub>3</sub>  
M= 208.25 g/mol  
C 69.2% H 7.7% O 23.0%

# DE 197 26 627 A 1

In einem 500 mL Dreihalskolben mit Innenthermometer werden 5.1 mL (58 mmol) Oxalychlorid in 80 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und auf  $-78^\circ\text{C}$  abgekühlt. Nun werden 9.26 (131.75 mmol) mL DMSO zugesetzt und 15 min nachgerüttelt.

Zur Lösung werden 11.075 g (52.7 mmol) R3-PMB in 40 mL abs.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugesetzt, 30 min nachgerüttelt, wobei die Temperatur auf etwa  $-40^\circ\text{C}$  sinken darf. Man gibt nun 46 mL Hüttigbase (3 eq) hinzu, röhrt 30 min nach und entfernt dann das Kühlfeld.

Zu  $0^\circ\text{C}$  werden 200 mL Eiswasser zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eindickt. Der verbleibende Rohaldehyd 9.55 g (87.1% Ausbeute) wird aufgrund der Racemisierunggefahr so gleich weiter umgesetzt.

$R_f$ -Wert (Hex/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) = 0.41

F II (rotviolett);

F V (spontan orange)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) für R4-PMB:  $\delta$  in ppm = 1.12 (d,  $J = 7.1$  Hz, 3H, H-3); 2.65 (ddd,  $J = 7.0, 7.0, 5.2, 1.6$  Hz, 1H, H-2); 3.60 (dd,  $J = 9.4, 5.3$  Hz, 1H, H-4); 3.66 (dd,  $J = 9.4, 6.7$  Hz, 1H, H-1); 3.81 (s, 3H, H-8); 4.46 (s, 2H, H-5); 6.88 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-6); 7.24 (d,  $J = 8.7$  Hz, 2H, H-7); 9.71 (d,  $J = 1.5$  Hz, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ):  $\delta$  in ppm = 10.6; 46.6; 55.1; 69.7; 72.8; 113.7; 129.1; 129.9; 159.1; 203.8.

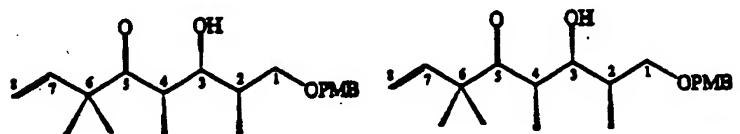
IR (KBr-Plättchen):  $\nu$  in  $\text{cm}^{-1}$  = 2959 m; 2935 m; 2906 m; 2858 m; 2838 m; 2724 w; 1724 s; 1612 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1360 w; 1302 m; 1248 vs; 1174 m; 1095 s; 1035 s; 966 w; 930 w; 820 m; 757 w.

MS (EI, 70 eV,  $200^\circ\text{C}$ ): m/e = 208 [M<sup>+</sup>]; 152; 137; 135; 121; 109; 91; 86; 84; 78; 77; 65; 63; 51.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_4$ ; ( $M = 208$ , 1 g · mol<sup>-1</sup>)

## Beispiel 4

Darstellung von (2S, 3S, 4R)-3-Hydroxy-1-((4-methoxyphenyl)methoxy)-2,4,6,6-tetramethyl-oct-7-en-5-on und (2S, 3R, 4S)-3-Hydroxy-1-((4-methoxyphenyl)methoxy)-2,4,6,6-tetramethyl-oct-7-en-5-on



RS-1-PMB  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$   
 $M = 334.45$  g/mol  
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

RS-2-PMB  $\text{C}_{20}\text{H}_{30}\text{O}_4$   
 $M = 334.45$  g/mol  
C 71.8% H 9.0% O 19.1%

Zu 25.7 mL (182 mmol) Diisopropylamin in 250 mL abs. THF werden bei  $-20^\circ\text{C}$  langsam 106.4 mL (169.6 mmol) einer 1.6 M aBuLi-Lsg. in Hexan zugesetzt und 30 min nachgerüttelt. Die LDA-Lsg. wird nun auf  $-90^\circ\text{C}$  abgekühlt, 20.84 g (165 mmol) des 4,4-Dimethyl-Hex-3-en-3-ons zugefügt und 30 min nachgerüttelt.

Bei  $-90^\circ\text{C}$  wird der frisch dargestellte Rohaldehyd (= 109.3 mmol ex 23. 14 g R3-PMB), gelöst in etwas abs. THF, zu der Einkohlung langsam zugesetzt. Nach DC-Knotrolle ist die Reaktion nach ca. 10 min bereits vollständig abgeschlossen.

Nun wird das Kühlfeld entfernt und einige Milliliter Wasser zugefügt. Die organische Phase wird anschließend getrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et<sub>2</sub>O-Kieselgelsäule wurden 31.8 g (86.5%) Diastereomergemisch über die zwei Stufen (Oxidation und Alko-Addition) erhalten. Bei kleineren Mengen kann die Diastereomerentrennung durch zweifache Chromatographie erfolgen. Bei größeren Mengen empfiehlt sich eine HPLC-Trennung bzw. eine Diastereomerentrennung auf der nachfolgenden Stufe (größerer  $R_f$ -Wert-Unterschied).

$R_f$ -Wert von RS-1-PMB (Hex/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) = 0.44 F III (blaugrau)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von RS-1-PMB:  $\delta$  in ppm = 0.93 (d,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 1.04 (s,  $J = 6.8$  Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 1.22 (s, 3H, 6a-CH<sub>3</sub>); 1.25 (s, 3H, 6b-CH<sub>3</sub>); 1.81 (br m,

# DE 197 26 627 A 1

In einem 500 mL-Dreihalsrundkolben mit Innenthermometer werden 5.1 mL (58 mmol) Oxalychlorid in 80 mL abz.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  vorgelegt und auf -78°C abgekühlt. Nun werden 9.26 (131,75 mmol) mL DMSO zugegeben und 15 min nachgeführt.

Zur Lösung werden 11.075 g (52,7 mmol) R3-PMB in 40 mL abz.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  zugegeben, 30 min nachgeführt, wobei die Temperatur auf etwa -40°C ansteigen darf. Man gibt nun 46 mL Hünigbase (5 eq) hinzu, röhrt 30 min nach und entfernt dann das Kühlbad.

Bei 0°C werden 200 mL Eiswasser zugefügt, die Phasen getrennt und die wässrige Phase noch zweimal mit Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden nacheinander mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$ , ges.  $\text{NaHCO}_3$ -Lsg.,  $\text{H}_2\text{O}$  und Brine gewaschen. Die organische Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eindickt. Der verbleibende Rohaldehyd 9.55 g (87,1% Ausbeute) wird aufgrund der Racemisierunggefahr so gleich weiter umgesetzt.

$R_f$  Wert (Hex/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) = 0.41

F II (rotviolet)

F V (spontan orange)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) für R4-PMB: δ in ppm = 1.12 (d, J = 7.1 Hz, 3H, H-3); 2.65 (qddd, J = 7.0, 7.0, 5.2, 1.6 Hz, 1H, H-2); 3.60 (dd, J = 9.4, 5.3 Hz, 1H, H-4); 3.66 (dd, J = 9.4, 6.7 Hz, 1H, H-4); 3.81 (s, 3H, H-8); 4.46 (s, 2H, H-5); 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-6); 7.24 (d, J = 8.7 Hz, 2H, H-7); 9.71 (d, J = 1.5 Hz, 1H, H-1).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ in ppm = 10.6; 46.6; 55.1; 69.7; 72.8; 113.7; 129.1; 129.9; 159.1; 203.8.

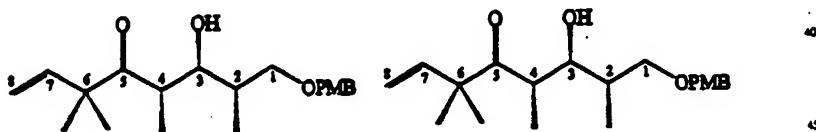
IR(KBr-Plättchen): ν in  $\text{cm}^{-1}$  = 2959 m; 2935 m; 2906 m; 2858 m; 2838 m; 2724 w; 1724 s; 1612 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1360 w; 1302 m; 1248 m; 1174 m; 1095 s; 1035 s; 966 w; 930 w; 820 m; 757 w.

MS (EL, 70 eV, 200°C): m/e = 208 [M<sup>+</sup>]; 152; 137; 135; 121; 109; 91; 86; 84; 78; 77; 65; 63; 51.

$\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{O}_5$ : ( $M = 208$ , 1 g · mol<sup>-1</sup>)

## Beispiel 4

Darstellung von (2S, 3S, 4R)-[3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on und (2S, 3R, 4S)-[3-Hydroxy-1-[(4-methoxyphenyl)methoxy]-2,4,6,6-tetramethyl]-oct-7-en-5-on



RS-1-PMB  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$

$M = 334.45 \text{ g/mol}$

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

RS-2-PMB  $\text{C}_{20}\text{H}_{26}\text{O}_4$

$M = 334.45 \text{ g/mol}$

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

Zu 25.7 mL (182 mmol) Diisopropylamin in 250 mL abz. THF werden bei -20°C langsam 106.4 mL (169.6 mmol) einer 1.6 M nBuLi-Lsg. in Hexane zugesetzt und 30 min nachgeführt. Die LDA-Lsg. wird nun auf -90°C abgekühlt. 20.84 g (165 mmol) des 4,4-Dimethyl-Oct-5-en-3-one zugefügt und 30 min nachgeführt.

Bei -90°C wird der frisch dargestellte Rohaldehyd (~ 109.3 mmol ex 23.14 g R3-PMB), gelöst in etwas abz. THF, zu der Einkl.-Lsg. langsam zugesetzt. Nach DC-Kontrolle ist die Reaktion nach ca. 10 min bereits vollständig abgelaufen.

Nun wird das Kühlbad entfernt und einige Milliliter Wasser zugefügt. Die organische Phase wird anschließend abgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und das Solvens am Rotationsverdampfer entfernt.

Nach chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et<sub>2</sub>-Kieselgelstütze wurden 31.8 g (96.5%) Diastereomergemisch über die zwei Stufen (Oxidation und Alkohol-Addition) erhalten. Bei kleineren Mengen kann die Diastereomerentrennung durch zweifache Chromatographie erfolgen. Bei größeren Mengen empfiehlt sich eine HPLC-Trennung bzw. eine Diastereomerentrennung auf der nachfolgenden Stufe (größerer  $R_f$  Wert-Urschied).

$R_f$  Wert von RS-1-PMB (Hex/Et<sub>2</sub>O = 3 : 1) = 0.44 F III (bisgram)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von RS-1-PMB: δ in ppm = 0.93 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 2-CH<sub>3</sub>); 1.04 (d, J = 6.8 Hz, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 1.22 (s, 3H, 6a-CH<sub>3</sub>); 1.25 (s, 3H, 6b-CH<sub>3</sub>); 1.81 (br s,

1H, 2-H); 3.15 (qd, J = 7.0, 2.4 Hz, 1H, 4-H); 3.45 (dd, J = 9.0, 6.4 Hz, 1H, 1a-H); 3.51 (m, 1H, 1b-H); 3.52 (s, 1H, 3-OH); 3.59 (dd, J = 9.2, 4.0 Hz, 1H, 3-H); 3.80 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.44 (dd, J = 16.4, 11.6 Hz, 2H, OCH<sub>2</sub>Ar); 5.20 (d, J = 17.2 Hz, 1H, 8a-H); 5.20 (d, J = 10.8 Hz, 1H, 8b-H); 5.88 (dd, J = 17.2, 10.6 Hz, 1H, 7-H); 6.88 (mc, 2H, CH<sub>com</sub>); 7.25 (mc, 2H, CH<sub>com</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm = 10.7; 14.1; 23.0; 23.2; 36.1; 41.0; 51.6; 55.1; 72.4; 72.8; 73.3; 113.7; 115.1; 129.1; 130.5; 141.4; 159.0; 218.5.

IR (KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> =

10 3497 br; 2971 s; 2935 s; 2876 m; 1692 s; 1633 m; 1613 m; 1586 w; 1514 vs; 1463 m; 1414 w; 1378 w; 1363 m; 1302 m; 1248 vs; 1173 m; 1087 s; 1036 s; 1010 m; 992 m; 981 m; 923 w; 824 m; 756 w.

MS (EI, 70 eV, 80°C): m/e = 334 [M<sup>+</sup>]; 316 (M-H<sub>2</sub>O); 287; 241; 227; 213; 208; 207; 197; 190; 175; 149; 137; 121; 69.

Drehwert: [α]<sub>D</sub><sup>20</sup> = -14.2 (c = 0.675; CHCl<sub>3</sub>)

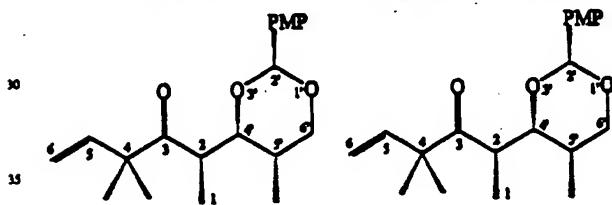
C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>; (M = 334.2 g · mol<sup>-1</sup>) EA:

ber.: C: 71.82% H: 9.04%

gef: C: 71.82% H: 8.95%

### Beispiel 5

25 Darstellung von (2R, 2-(2S, 4S, 5S)-(4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl])hex-5-en-3-on und (2S, 2-(2S, 4R, 5R)-(4,4-Dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl])hex-5-en-3-on



R6-1-PMP C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

R6-2-PMP C<sub>20</sub>H<sub>26</sub>O<sub>4</sub>

M = 334.45 g/mol

C 71.8% H 9.0% O 19.1%

in 250 mL abe. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> mit ca. 3 g zerkleinertem, aktiviertem 4A Molalorb, werden 8.43 g (25.22 mmol) R5-1-PMB bei -15°C vorgelegt.

Nun werden langsam 6.9 g (30.26 mmol) DDQ fest zugegeben, wobei sich die Lösung sogleich tiefblau, aufgrund der Charge-Transfer-Bildung färbt. Die Reaktionslösung wird nun langsam, über einen Zeitraum von etwa 3 h auf 0°C erwärmen gelassen.

Zur Aufarbeitung wird die Reaktionslösung über eine mit Kieselgel beschichtete lange G3-Präte filtriert und die Präge noch mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 4 : 1-Hex/Et<sub>2</sub> nachgewaschen. Nach Entfernen des Solvens am Rotationsverdampfer und chromatographischer Reinigung über eine 5 : 1-Hex/Et<sub>2</sub>-Kieselgelsäule erhielt man 7.2 g (66%) sehr sauberes Produkt (R6-1-PMB) und noch 0.69 g Einkristall-Mischfraktion.

(In dieser Reaktion verwendeten Gemisch der Diastereoisomeren von R5-PMB lassen sich nach erfolgter Acetalisierung relativ leicht, chromatographisch trennen):

55 R<sub>f</sub>-Wert von R6-1-PMB (Hex/Et<sub>2</sub> = 3 : 1) = 0.53 F III (blaugrün)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R6-1-PMP: δ in ppm = 0.75 (d, J = 6.9 Hz, 3H, S'-CH<sub>3</sub>); 1.15 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 1-H); 1.27 (d, J = 3.6 Hz, 6H, 4a u. 4b-CH<sub>3</sub>); 1.96 (mc, 1H, S'-H); 3.27 (qd, J = 6.9, 4.1 Hz, 1H, 2-H); 3.48 ((qd,J = 11.3 Hz, 1H, 6a'-H); 3.76 (dd,J = 9.9, 4.1 Hz, 1H, 4'-H); 3.79 (d, 1H, OCH<sub>3</sub>); 4.06 (dd, J = 11.3+4.7 Hz, 1H, 6b'-H); 5.17 (d, J = 10.7 Hz, 1H, 6a-H); 5.21 (d, J = 17.6 Hz, 1H, 6b-H); 5.38 (s, 1H, -O<sub>2</sub>CHAr); 6.01 (dd, J = 17.6, 10.7 Hz, 1H, 5-H); 6.86 (mc, 2H, CH<sub>com</sub>); 7.39 (mc, 2H, CH<sub>com</sub>).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm = 12.6; 12.8; 24.0; 24.3; 32.1; 43.4; 51.3; 55.2; 72.8; 82.3; 100.6; 113.4; 114.2; 127.1; 131.0; 142.6; 159.7; 213.1.

60 IR(KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> = 3082.9 w; 2968.4 s; 2936.3 s; 2875.5 m; 2837.2 m; 1707.0 vs; 1633.1 m; 1615.4 s; 1588.0 w; 1517.9 vs; 1461.6 s; 1416.1 w; 1391.2 s; 1370.7 m; 1337.8 w; 1302.3 m; 1248.9 vs; 1171.6 m; 1115.5 s; 1077.9 s; 1035.6 s; 1012.9 s; 980.2 w;

m; 921.7 m; 828.6 s; 784.1 w; 665.2 w; 618.1 w.

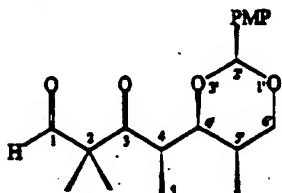
MS (EI, 70 eV°C): m/z =  
277; 263; 207; 196; 152; 137; 135; 127; 121; 83; 71; 69.Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = +15.5$  (c = 1.34; CHCl<sub>3</sub>)C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>4</sub> (M = 332.2 g · mol<sup>-1</sup>) EA:

ber.: C: 72.26% H: 8.49%

gef.: C: 72.02% H: 8.41%

## Beispiel 6

Darstellung von [4R, 2(2S, 4S, 5S)]-(2,2-Dimethyl-4-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-3-oxo)pentanal

R7-1-PMP C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub>

M = 334.41 g/mol

C 68.2% H 7.8% O 23.9%

In 100 mL ab. CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH (1 : 1) werden 1 g (3 mmol) R6-1-PMP bei -78°C vorgesetzt. Die Lösung wird nun bei -78°C bis zur leichten Blaufärbung oxidiert. Nun wird der Ozongenerator abgeschaltet, noch Sauerstoff bis zur Entfernung durchgeleitet und dann zum Aufbrechen des Sekundärkonzides DMS im Überdruck zugegeben.

Die Reaktionslösung wird aufgrund der Explosionsgefahr sehr langsam erwärmen gelassen (> 4 h), bei -10°C zunächst das überschüssige DMS und etwas Solvens im Wasserdampfvakuum entfernt. Der Rest des Solvens kann nun am Rotationsverdampfer ohne übermäßigige Geruchsbeteiligung entfernt werden.

Zur Reinigung des Rohaldehydes muß dieser schnell über eine 3 : 1-Hex/Et-Kieselgelsäule chromatographiert werden, da der Aldehyd auf der Stelle zur Retroaldol-Zersetzung neigt.

Die Ausbeuten liegen aus diesem Grunde meist nur bei 80%, wobei im vorliegenden Fall mit 930 mg (92.4%) die beste bisher erzielte Ausbeute erhalten wurde.

R<sub>f</sub>-Wert (Hex/Et = 3 : 1) = 0.37

P III (grünbraun);

P V (spontan orange)

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R7-1-PMP: δ in ppm =  
0.79 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>); 1.16 (s, 3H, 2s-CH<sub>3</sub>); 1.32 (s, 3H, 2s-CH<sub>3</sub>); 1.42 (s, 3H, 2s-CH<sub>3</sub>); 2.01 (mc, 1H, 5'-H); 3.17 (qd, J = 6.9, 3.7 Hz, 1H, 4'-H); 3.50 (t, dd, J = 11.2 Hz, 1H, 6s'-H); 3.78 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.79 (v, 1H, 4'-H); 4.06 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, 6s'-H); 5.26 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHAr); 6.15 (mc, 2H, CH<sub>ar</sub>); 7.33 (mc, 2H, CH<sub>ar</sub>); 9.36 (s, 1H, -CHO).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm =  
10.3; 12.2; 19.3; 20.4; 31.2; 45.0; 55.3; 61.2; 72.7; 81.2; 100.8; 113.5; 127.2; 132.0; 159.9; 200.2; 208.3.

IR(KBrPlätt): ν in cm<sup>-1</sup> =  
2967 w; 2938 w; 2876 w; 2838 m; 2720 w; 1734 m; 1698 w; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1462 m; 1393 m; 1369 m; 1303 m;  
1250 w; 1172 m; 1127 m; 1111 m; 1076 s; 1032 s; 994 m; 973 m; 908 m; 830 m; 739 w; 707 s; 667 w.

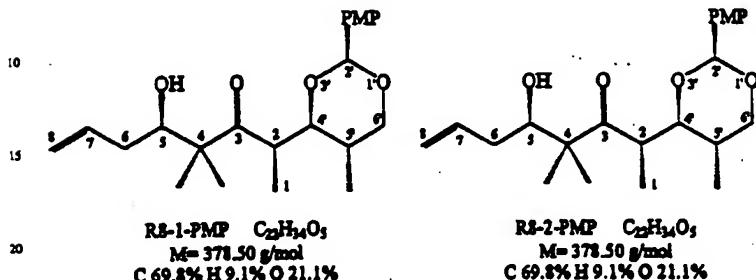
MS (EI, 70 eV, 140°C): m/z =  
334(M<sup>+</sup>); 333(M-H<sup>+</sup>); 306(M-CO); 278; 263; 236; 207; 182; 181; 152; 137; 136; 121; 109; 99; 77; 71; 69; 55.

C<sub>19</sub>H<sub>26</sub>O<sub>3</sub> (M = 334.2 g · mol<sup>-1</sup>)

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 7

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-{5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]oct-7-en-3-on und [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5R]-{5-Hydroxy-4,4-dimethyl-2-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]]oct-7-en-3-on



In 10 mL ab. Diethylether werden 494 mg (1.54 mmol) DIPCI bei -78°C vorgelegt und mit 1.54 mL einer 1 M Al-lymagnesiumbromid-Lsg. versetzt, 30 min bei -78°C nachgeführt und dann langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, wobei MgBrCl ausfällt.

Nach Abfiltration des Allylboran-Reagenz auf -78°C werden 490 mg (1.465 mmol) R7-1-PMP, gelöst in etwas Ether, per Injektionsapparat über einen Zeitraum von 3 h langsam zugetropft. Anschließend wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, die ausgefallenen Salze abfiltriert und die Lösung im Kältevakuumverdampfer eingedampft.

Der Rückstand wird in einem Ether aufgenommen mit 1.46 mL 3 N NaOH und 0.6 mL 30%iges Wasserstoffperoxid-Lsg. versetzt und bei RT über Nacht kräftig gerüttelt.

Bei vollständigem Umsatz (DC-Kontrolle) wird von nachgefallenen Salzen abfiltriert, mit Ether nachgewaschen, die Phasen getrennt, die organische Phase mit ges. NH<sub>4</sub>Cl-Lsg., Wasser und Brine geschützt, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eindampft.

Das Rohprodukt wird anschließend über eine 3 : 1-Hex/Et-Kieselgelsäule chromatographiert. Man erhält 408 mg (74%) Diastereomerengemisch (81 : 19) R8-1-PMP, welches auf der préparativen HPLC-Anlage getrennt wurde.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R8-1-P1: δ in ppm =  
0.87 (d, J = 6.7 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>); 1.17–1.29 (v, 9H, 1-H, 4s a, 4b-CH<sub>2</sub>); 2.04 (m, 2H, 5'-H a, 6a-H); 2.22 (m, 1H, 6b-H); 2.76 (d, J = 5.4 Hz, 1H, 5-OH); 3.40 (qd, J = 7.1, 3.0 Hz, 1H, 2-H); 3.49 (t, J = 11.2 Hz, 1H, 6c-H); 3.73 (dd, J = 10.0, 3.0 Hz, 1H, 4'-H); 3.79 (s, 1H, OCH<sub>3</sub>); 3.81 (v, 1H, 5-H); 4.07 (dd, J = 11.3, 4.8 Hz, 1H, 6b-H); 5.02 (m, 1H, 6a-H); 5.08 (m, 1H, 6b-H); 5.41 (s, 1H, –O<sub>2</sub>CHAR); 5.80 (m, 1H, 7-H); 6.87 (mc, 2H, CH<sub>2</sub>OM); 7.37 (mc, 2H, CH<sub>2</sub>OM).

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm =  
12.7; 13.6; 19.0; 22.0; 31.7; 35.9; 43.6; 52.5; 55.1; 72.9; 75.4; 83.6; 100.8; 113.4; 117.0; 127.1; 130.5; 135.8; 159.7; 216.8.

IR(KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> =  
3484 br; 3074 w; 2960 s; 2838 w; 1703 c; 1640 w; 1615 m; 1588 w; 1518 vs; 1463 m; 1391 c; 1369 m; 1303 m; 1250 vs; 1172 m; 1126 m; 1110 m; 1077 c; 1034 vs; 992 c; 914 w; 874 w; 829 m; 784 w.

MS (EI, 70 eV, °C): m/z =  
376 [M<sup>+</sup>]; 375; 333; 303; 279; 277; 244; 243; 207; 170; 165; 137; 136; 135; 123; 91; 71.

<sup>55</sup> C<sub>22</sub>H<sub>34</sub>O<sub>3</sub> (Mw 376.5 g · mol<sup>-1</sup>) EA:  
ber.: C: 70.18%; H: 8.57%;  
gef.: C: 69.99%; H: 8.52%.

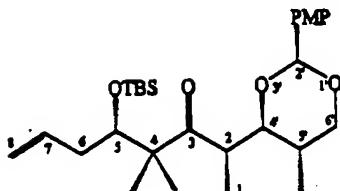
60

65

DE 197 26 627 A 1

Beispiel 8

Darstellung von [2R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-4,4-Dimethyl-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-2-{2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl}oct-7-en-3-one



R8-1-S1  $C_{28}H_{44}O_5Si$   
M= 490.75 g/mol  
C 68.5% H 9.4% O 16.3% Si 5.7%

Bei  $-20^{\circ}\text{C}$  werden in 100 mL abz.  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  1.94 g (5.151 mmol) R8-1-P1 vorgelegt, mit 2.4 mL 2,6-Lutidin (4 eq) und 2.4 mL tert.-Butyl(dimethylsilyl)-O-Triflu (2 eq) versetzt und 2-3 h gerührt.

Zur Aufarbeitung wird mit etwas ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg. und Eiswasser die Reaktion abgebrochen, die Phasen getrennt, die organische Phase noch mit ges.  $\text{NH}_4\text{Cl}$ -Lsg., Wasser und Brine ausgeschüttet, die organische Phase über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und einrohrt.

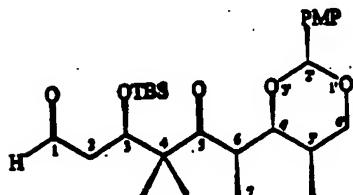
Nach chromatographischer Reinigung über eine 10 : 1-Hex/Et<sub>2</sub>O-Kieselgelektüle erhält man in praktisch quantitativer Ausbeute ( $^3$  99%) R8-1-S1.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von R8-1-S1: δ in ppm =  
0.02 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.05 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>); 0.88 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.14 (s, 3H, 4-CH<sub>3</sub>); 1.15 (d, J = 6.3 Hz, 3H, 1-H); 1.21 (s, 3H, 4b-CH<sub>3</sub>); 2.06 (m, 1H, 5'-H); 2.14 (mc, 2H, 6a u. 6b-H); 3.26 (qd, J = 6.9, 2.8 Hz, 1H, 2-H); 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 1H, 6a'-H); 3.77 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (dd, J = 10.2, 2.8 Hz, 1H, 4'-H); 4.09 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H, 5-H); 4.14 (dd, J = 6.1, 4.4 Hz, 1H, 6b-H); 4.91 (m, 1H, 8a-H); 4.97 (m, 1H, 8b-H); 5.38 (s, 1H, O<sub>2</sub>CHAR); 5.81 (m, 1H, 7-H); 6.84 (mc, 2H, CH<sub>2</sub>vw); 7.35 (mc, 2H, CH<sub>2</sub>vw).

<sup>13</sup>C-NMR (100 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ in ppm =  
11.4; 12.5; 18.2; 19.3; 23.4; 26.0; 31.2; 39.1; 42.9; 54.0; 55.2; 72.9; 81.9; 100.6; 113.4; 116.2; 127.2; 130.9; 136.6; 159.7; 214.6.

Beispiel 9

Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 5S), 5S]-4,4-Dimethyl-3-[(1,1-dimethylethyl)dimethylsilyloxy]-6-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxan-4-yl]-5-oxo-hexanal



R9-1-S1  $C_{27}H_{44}O_6Si$   
M= 492.72 g/mol  
C 65.8% H 9.0% O 19.5% Si 5.7%

In 60 mL  $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$  (20 : 1) werden 300 mg (0.61 mmol) R8-1-S1 bei  $-78^{\circ}\text{C}$  vorgelegt. Die Lösung wird bei  $-78^{\circ}\text{C}$  bis zur leichten Blaufärbung oxidiert, anschließend wird noch Sauerstoff durch die Lösung geleitet, um überschüssiges Oxid zu entfernen.

DE 197 26 627 A 1

Noch bei -78°C wird eine kaltgeätzte Triphenylphosphinkugel in  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  im Überschuss zugegeben und die Lösung langsam auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Die Lösung wird am Rotationsverdampfer eingedampft und über eine 5 : 1 -Hex/Et<sub>2</sub>-Kieselgelalgula chromatographiert. Es wurden 302 mg (99.7%) R9-1-S1 erhalten.

5 <sup>1</sup>H-NMR(250MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) von R9-1-S1: δ in ppm =  
0.02 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.06 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.82 (d, J = 6.6 Hz, 3H, S'-CH<sub>3</sub>); 0.85 (s, 9H, -(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.13 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 6-CH<sub>3</sub>); 1.14 (s, 3H, 4a-CH<sub>3</sub>); 2.02 (mc, 1H, S'-H); 2.38 (ddd, J = 16.8, 5.5, 3.0 Hz, 1H, 2a-H); 2.48 (ddd, J = 16.8, 4.7, 1.7 Hz, 1H, 2b-H); 3.27 (qd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H, 5-H); 3.49 (t, J = 11.3 Hz, 1H, 6a'-H); 3.75 (dd, J = 9.6, 3.0 Hz, 1H, 4'-H); 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 4.07 (dd, J = 11.6, 3.0 Hz, 1H, 6b'-H); 4.65 (t, J = 5.5 Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, -O-CH<sub>3</sub>); 6.83 (mc, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7.33 (mc, 2H, CH<sub>arom</sub>); 9.71 (dd, J = 3.0 Hz, 1H, CHO).

10 <sup>13</sup>C-NMR( 100MHz,  $\text{CDCl}_3$ ): δ in ppm =  
11.4; 12.4; 18.0; 18.9; 23.1; 25.8; 31.1; 42.9; 48.8; 53.5; 55.1; 71.0; 72.7; 81.8; 100.6; 113.3; 127.1; 130.7; 159.6; 201.3; 214.3.

15 IR(KBr-Film): ν in  $\text{cm}^{-1}$  =  
2957 w; 2934 w; 2856 s; 2723 w; 2253 w; 1726 vs; 1702 s; 1615 m; 1588 w; 1518 s; 1463 s; 1390 s; 1361 m; 1303 m; 1251 vs; 1172 m; 1159 w; 1125 m; 1099 s; 1079 s; 1035 s; 1005 s; 980 m; 938 w; 912 m; 836 vs; 777 s; 673 w; 648 w.

20 MS (EI, 70 eV, 240°C): m/z =  
493[M<sup>+</sup>]; 435; 277; 263; 207; 171; 137; 129; 121; 83; 75; 73.

Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -11.3$  ( $\approx 0.78$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

25  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_6\text{Si}$ : (M= 492.7 g · mol<sup>-1</sup>) EA:  
bez.: C: 65.82% H: 9.00%  
gef.: C: 66.05% H: 9.17%

IR(KBr-Film): ν in  $\text{cm}^{-1}$  =  
3075 w; 2956 vs; 2934 vs; 2856 s; 1703 s; 1640 w; 1616 m; 1588 w; 1518 s; 1471 m; 1462 s; 1399 s; 1360 m; 1302 m;  
1251 vs; 1172 m; 1126 s; 1078 s; 1036 vs; 1004 s; 980 m; 938 w; 911 w; 836 vs; 810 m; 776 w; 671 w.

30 MS (EI, 70 eV, 240°C): m/z =  
491[M<sup>+</sup>]; 433; 363; 278; 263; 252; 227; 207; 199; 185; 157; 137; 135; 121; 91; 75; 73.

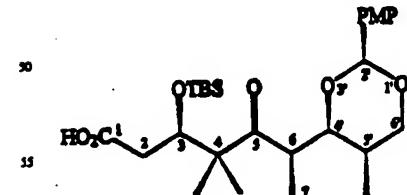
35 Drehwert:  $[\alpha]_D^{20} = -4.1$  ( $\approx 0.615$ ;  $\text{CHCl}_3$ )

$\text{C}_{18}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$ : (M= 490.7 g · mol<sup>-1</sup>) EA:  
bez.: C: 68.53% H: 9.48%  
gef.: C: 68.29% H: 9.34%

Beispiel 10

40 Darstellung von [6R, 2(2S, 4S, 3S, 5S)-(4-(4-Dimethyl-3-[[[(1,1-dimethylsilyl)dimethylsilyl]oxy]-6-[2-(4-methoxyphenyl)-5-methyl-1,3-dioxane-4-yl]-5-oxo)heptanohydro-

45



60 R10-1-S1  $\text{C}_{27}\text{H}_{44}\text{O}_5\text{Si}$   
M= 508.72 g/mol  
C 63.7% H 8.7% O 22.0% Si 5.5%

65 In 22.3 mL tert.-Butanol und 5.4 mL 2,3-Dimethyl-but-2-en werden bei Raumtemperatur 528 mg (1.07 mmol) R9-1-S1 vorgelegt. Nun wird langsam eine Lösung von 893 mg (9.82 mmol) NaClO<sub>2</sub> und 893 mg (7.41 mmol) NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> in 8.9 mL Wasser zugetropft.  
Nach ca. 5 h wird die Lösung mit verd. HCl leicht angesäuert und fünf mal mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  extrahiert. Die organische

# DE 197 26 627 A 1

Phase wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingegossen. Das Rohprodukt wird über eine 1 : 1-Hex/Et-Kieselgelstufe chromatographiert. Es wurden 527 mg (96.7%) R10-1-S1 als weiße kristalline Verbindung erhalten.

<sup>1</sup>H-NMR (250 MHz, CDCl<sub>3</sub>) von R10-1-S1: δ in ppm = 0.03 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.06 (s, 3H, Si-CH<sub>3</sub>); 0.82 (d, J = 6.9 Hz, 3H, 5'-CH<sub>3</sub>); 0.85 (s, 9H, -C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>); 1.12 (s, 3H, 4a-CH<sub>3</sub>); 1.15 (d, J = 7.2 Hz, 3H, 7-H); 1.22 (s, 3H, 4b-CH<sub>3</sub>); 2.03 (mc, 1H, 5'-H); 2.31 (dd, J = 16.5, 6.6 Hz, 1H, 2a-H); 2.46 (dd, J = 16.2, 3.6 Hz, 1H, 2b-H); 3.28 (qd, J = 6.9, 3.0 Hz, 1H, 6-H); 3.49 (t, J = 11.0 Hz, 1H, 6a'-H); 3.76 (s, 3H, OCH<sub>3</sub>); 3.77 (dd, J = 9.9, 3.0 Hz, 1H, 4'-H); 4.08 (dd, J = 11.3, 4.7 Hz, 1H, 6b-H); 4.57 (dd, J = 6.6, 3.6 Hz, 1H, 3-H); 5.39 (s, 1H, -O<sub>2</sub>CHAr); 6.84 (mc, 2H, CH<sub>arom</sub>); 7.34 (mc, 2H, CH<sub>arom</sub>). 5

<sup>13</sup>C-NMR (62.5 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ in ppm = 11.6; 12.5; 18.0; 19.1; 22.5; 25.8; 31.3; 39.2; 43.2; 53.5; 55.1; 72.7; 72.9; 82.1; 100.6; 113.4; 127.1; 130.7; 159.6; 176.8; 214.1. 10

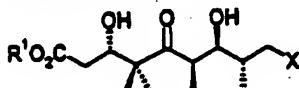
IR (KBr-Film): ν in cm<sup>-1</sup> = 2959 s; 2936 s; 2833 m; 2855 m; 1707 vs; 1616 m; 1588 w; 1519 s; 1464 m; 1429 w; 1388 m; 1371 w; 1360 m; 1313 m; 1251 vs; 1220 w; 1172 m; 1160 w; 1123 m; 1101 s; 1077 m; 1041 m; 1029 m; 1010 m; 996 m; 982 m; 952 w; 939 w; 836 s; 776 s; 687 w; 670 w. 15

MS (EI, 70 eV, 280°C): m/z = 509[M<sup>+</sup>]; 508(M-H); 451; 315; 297; 266; 227; 207; 187; 171; 153; 145; 137; 135; 121; 101; 83; 75; 50. 20

C<sub>77</sub>H<sub>84</sub>O<sub>9</sub>Si (M= 508.7 g · mol<sup>-1</sup>) EA:  
ber.: C: 63.75% H: 8.72% 25  
gef.: C: 63.63% H: 8.91%

## Patentansprüche

### 1. Verbindungen der allgemeinen Formel I

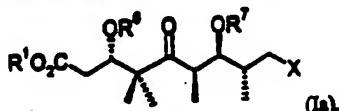


woraus  
R<sup>1</sup> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder Benzyl und  
X OH, Halogen, -SO<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>B oder



mit  
R<sup>2</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,  
B in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Perfluoralkyl und  
n in der Bedeutung von 0 oder 1  
bedeuten.

### 2. Verbindungen der allgemeinen Formel Ia



woraus  
R<sup>1</sup> Wasserstoff; C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl, oder Benzyl,  
R<sup>6</sup> (R<sup>6</sup>)(R<sup>10</sup>)(R<sup>10</sup>)Si oder ein gegenweilfalis substituierter Benzylrest  
R<sup>7</sup> eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe  
X OH, Halogen, -SO<sub>2</sub>Ph, -SO<sub>2</sub>B oder



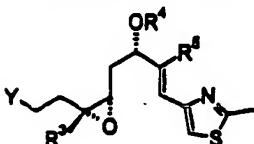
5

mit  
R<sup>1</sup> in der Bedeutung von Wasserstoff oder Methyl,  
R<sup>2</sup> in der Bedeutung von C<sub>1</sub>-C<sub>r</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>r</sub>-Perfluoralkyl und  
n in der Bedeutung von 0 oder 1  
bedeuten.

10

3. Die Verbindungen der allgemeinen Formel II

15



20

II

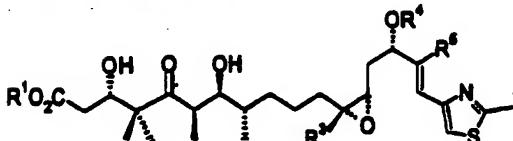
25

woraus  
Y OH, Brom, Iod  
R<sup>3</sup> Wasserstoff oder Methyl,  
R<sup>4</sup> eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und  
R<sup>5</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>r</sub>-Alkyl bedeuten.

30

4. Die Verbindung der allgemeinen Formel III

40

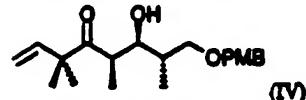


woraus  
R<sup>1</sup> Wasserstoff, C<sub>1</sub>-C<sub>r</sub>-Alkyl, oder Benzyl,  
R<sup>2</sup> Wasserstoff oder Methyl,  
R<sup>3</sup> eine beliebige chelatisierungsfähige Schutzgruppe und  
R<sup>4</sup> C<sub>1</sub>-C<sub>r</sub>-Alkyl bedeuten.

45

5. Die Verbindung der Formel IV

50

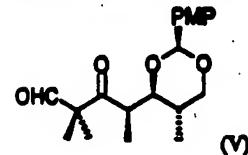


55

woraus PMB für p-Methoxybenzyl steht.

6. Die Verbindung der Formel V

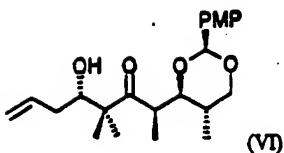
60



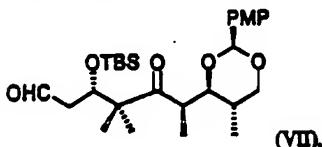
65

woraus PMP für p-Methoxypyphenyl steht.

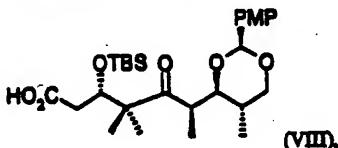
7. Die Verbindung der Formel VI



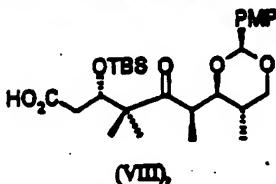
worin PMP für *p*-Methoxyphenyl steht.  
8. Die Verbindung der Formel VII



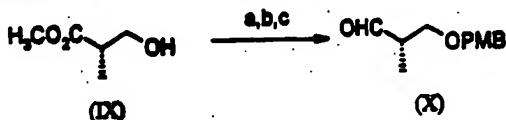
worin PMP für *p*-Methoxyphenyl und TBS für *tert*.Butyldimethylsilyl stehen.  
9. Verbindungen der Formel (VIII).



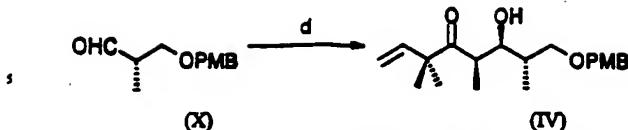
worin PMP für *p*-Methoxyphenyl und TBS für *tert*.Butyldimethylsilyl stehen.  
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindung der Formel (VIII)



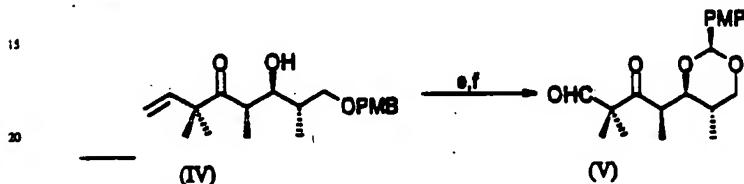
dadurch gekennzeichnet, daß in an sich bekannter Weise in einem Schritt 1



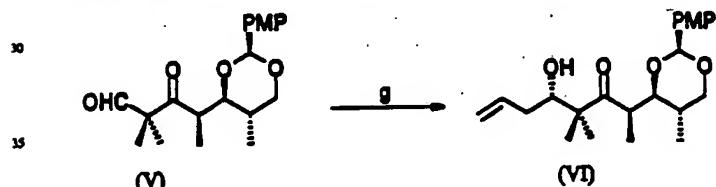
die Hydroxyfunktion von Methyl-3-hydroxy-(2*S*)-methylpropanoat (IX) als *p*-Methoxybenzylether durch Umsetzung mit *p*-Methoxy-benzyl-2,2,2-trichloracetimidat (PMITCAI) geschützt wird (a), der Ester mit Diisopropylaluminiumhydrid unter bekannten Bedingungen zum Alkohol reduziert wird (b) und der Alkohol anschließend mit Osmylklorid in DMSO zum Aldehyd (X) oxidiert wird und  
in einem Schritt 2



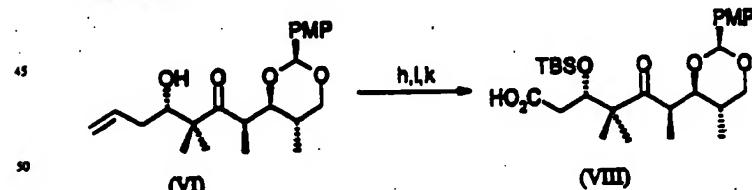
10 der erhaltene Aldehyd (X) mit dem aus Lithiumdiisopropylamid und 2,2-Dimethyl-1-hexen-4-on erzeugten Lithiummenolat umgesetzt wird zu Verbindung (IV) und  
in einem Schritt 3



20 die sekundäre Alkoholfunktion des erhaltenen Ketons (IV) gemeinsam mit der primären Alkoholfunktion als Benzylidenacetat geschützt wird (e), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird und  
in einem Schritt 4



30 der erhaltene Aldehyd (V) mit Allylboron (g) in den Allyalkohol VI) überführt wird und  
in einem Schritt 5



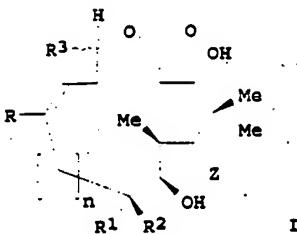
40 die Alkoholfunktion mit Tertiärbutyldimesilylfluorid in Methylenchlorid umgesetzt wird (h), die terminale Vinylgruppe mit Ozon gespalten wird (i), und der Aldehyd mit Natriumchlorit, Natriumbhydrogenphosphat, 2,3-dimethyl-but-2-en zur Carbonylfunktion (VIII) oxidiert wird, die gegebenenfalls in einen Ester überführt werden kann.

45  
50  
55  
60  
65

BN

		MR, NE, SN,	TD,	TG
PRAI	US	96-32282	19961203	
	US	97-33767	19970114	
	US	97-47566	19970522	
	US	97-47941	19970529	
	US	97-55533	19970813	
	WO	97-US22381	19971203	

GI



- AB** Syntheses of epothilone A and B, desoxyepothilones A and B, and analogs (I) [R, R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub> = independently H, (un)substituted linear or branched chain alkyl; R<sub>3</sub> = CHY-CHX, H, linear or branched chain alkyl, Ph, 2-methyl-1,3-thiazolinyl, 2-, 3-, or 4-furanyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, imidazolyl, 2-methyl-1,3-oxazolinyl, 3- or 6-indolyl; X = H, linear or branched chain alkyl, Ph, 2-methyl-1,3-thiazolinyl, 2-, 3-, or 4-furanyl, 2-, 3-, or 4-pyridyl, imidazolyl, 2-methyl-1,3-oxazolinyl, 3- or 6-indolyl; Y = H, linear or branched chain alkyl; Z = O, substituted NOH, substituted NNH<sub>2</sub>; n = 0-3] and their intermediates are described. Activities of novel compns. based on I and methods for the treatment of cancer and cancer which has developed a multidrug-resistant phenotype are presented.

L39 ANSWER 8 OF 23 HCPLUS COPYRIGHT 1999 ACS

AN 1999:32076 HCAPLUS

DN 130:81349

**TI** Method for the preparation and assembly of intermediate products in the production of epothilones

PA Schering A.-G., Germany

PI DE 19726627 A1 19981224  
GI

\* STRICTURE DIAGRAM TOO LARGE FOR DISPLAY - AVAILABLE VIA OFFLINE PRINT \*

- AB** The prepn. of epothilone intermediates I [R1 = H, C1-6-alkyl, CH2Ph; X = OH, halogen, SO2Ph, SO2B, A; R2 = H, Me; N = C1-4-alkyl, C1-4-perfluorocalkyl; n = 0, 1; R6 = SiR8R9R10, (un)substituted benzyl; R7

= chelating protective group], II (Y = OH, Br, I; R3 = H, Me; R4 = chelating protective group, R5 = Cl-4-alkyl), III, IV (PMB = CH<sub>2</sub>C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4), V (PMP = C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>OMe-4), VI (R8 = CH:CH<sub>2</sub>, R9 = H; R8 = CHO, CO<sub>2</sub>H, R9 = SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>), and (S)-3-(*p*-methoxybenzoyloxy)-2-methylpropionaldehyde from Me (S)-3-hydroxy-2-methylpropionate are described. Thus, VI (R8 = CO<sub>2</sub>H, R9 = SiMe<sub>2</sub>CMe<sub>3</sub>) was prep'd. from V via allylation with allylborane reagent - prep'd. from BrMgCH<sub>2</sub>CH:CH<sub>2</sub> and diisopinocampheylboron chloride - in Et<sub>2</sub>O, sepn. of major diastereomer, silylation with Me<sub>3</sub>CMe<sub>2</sub>SiO<sub>3</sub>SCF<sub>3</sub> in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>, ozonolysis, and oxidn. with NaClO<sub>2</sub> in aq. Me<sub>3</sub>COH contg. NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> and 2,3-dimethyl-2-butene.

---

L39 ANSWER 9 OF 23 HCPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 AN 1998:804132 HCPLUS  
 DN 130:33009  
 TI A method of treating cancer using an antineoplastic agent-prenyl-protein transferase inhibitor combination, and compound preparation  
 PA Merck & Co., Inc., USA; Sloan-Kettering Institute for Cancer Research  
 PATENT NO. KIND DATE  
 -----  
 PI WO 9854966 A1 19981210  
 AU 9877957 A1 19981221  
 DS W: AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CU, CZ, EE, GE, GW, HU,  
 ID, IL, IS, JP, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MX,  
 NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, US, UZ, VN,  
 YU, AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM  
 RW: GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW, AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI,  
 FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,  
 GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG  
 PRAI US 97-48736 19970605  
 GB 98-1231 19980121  
 WO 98-US8646 19980604  
 AB Methods are provided for treating cancer using a combination of a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is a inhibitor of prenyl-protein transferase. The methods comprise administering to a mammal, either sequentially in any order or simultaneously, amts. of at least 2 therapeutic agents selected from a compd. which is an antineoplastic agent and a compd. which is an inhibitor of prenyl-protein transferase. The invention also relates to methods of prep'g. such compns.

---

L39 ANSWER 10 OF 23 HCPLUS COPYRIGHT 1999 ACS  
 AN 1998:762086 HCPLUS  
 DN 129:343364  
 TI Methods for preparation of epothilone derivatives  
 PA Gesellschaft fuer Biotechnologische Forschung m.b.H. (GBF), Germany  
 PATENT NO. KIND DATE  
 -----  
 PI DE 19821954 A1 19981119  
 PRAI DE 97-19720250 19970515  
 AB Methods for prep'n. of epothilone derivs. are characterized by: (a) proceeding from epothilones A, B, C or D, wherein the C(2)- and C(3)-atoms can be joined together through CH<sub>2</sub>CH(OH) or CH:CH and wherein one provides an (un)protected OH group at the resulting bond at C(3) and C(7); (b) oxidn. at C(16) to form a keto group; (c1) exchanging the oxygen of the keto-group to a :CH<sub>2</sub> group using Ph<sub>3</sub>P:CH<sub>2</sub>; and if necessary (d1) this :CH<sub>2</sub> group, with the help of the compd. RCH:CH<sub>2</sub>, is catalytically converted to a :CHR group (R = aliph. residue, (un)substituted Ph, heterocycle, esp. a pharmaceutically active residue); or (c2) for the bond between C(16) and